

· 临床研究 ·

312 例小儿重型手足口病临床治疗及分析

易冬玲¹, 李继科²

(成都市传染病医院:1. 传染儿科;2. 中医药研究室, 成都 610061)

摘要:目的 探讨重型手足口病患儿的治疗经验。方法 回顾性分析本科 2011 年 1 月至 12 月收治的 312 例重型手足口病患儿的治疗情况并对不同剂量静脉丙种球蛋白(IVIG)的治疗情况进行相关分析。结果 312 例经甘露醇、地塞米松、IVIG、米力农等治疗后无 1 例发展为危重型或死亡,均临床治愈。相关分析发现不同剂量 IVIG 对重型手足口病的治疗在发热消退时间、神经系统表现消退时间、出院时间方面比较差异无统计学意义。结论 重型手足口病及时治疗则预后良好,及早应用甘露醇、地塞米松效果好,当血压增高时及时应用米力农,当血糖、血白细胞明显增高时可酌情应用 IVIG,推荐剂量为 1 g/kg,分 1~2 次应用。

关键词:重型手足口病;儿童;治疗;预后

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.22.015

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)22-2268-02

Clinical analysis of 312 children with severe hand foot and mouth disease

Yi Dongling¹, Li Jike²

(1. Infectious Disease for Children; 2. Research Center for Traditional Chinese Medicine, Chengdu City Hospital for Infectious Diseases, Chengdu 610061, China)

Abstract Objective To discuss the clinical characteristics and experiences of children with severe hand foot and mouth disease (HFMD). **Methods** Clinical data and the treatment of the different dose of gamma globulin of HFMD children from January, 2011 to December, 2011 were summarized and analyzed retrospectively. **Results** All of the 312 children treated with intravenous mannitol, dexamethasone, gamma globulin and milrinone injection were cured, no one was for critical type and the death. These data shows there were no statistical differences between the different dose of gamma globulin and the last time of fever, neurologic status and hospital stays. **Conclusion** Severe HFMD treated with intravenous mannitol and dexamethasone early has a benign prognosis. When blood pressure increases, Milrinone injection can be used timely. When blood sugar and peripheral blood leukocyte count increase, gamma globulin injection can be used, recommended dose is 1 g/kg, points 1-2 times applications.

Key words: severe hand foot and mouth disease; children; treatment; prognosis

手足口病是由多种肠道病毒引起的以手、足、口腔等部位疱疹或不伴发热为主要特征的一种急性传染病,以柯萨奇 A 组 16(CoxsA16)、肠道病毒 71 型(EV71)多见^[1]。多发生于婴幼儿,多数为轻症,预后较好,但少数患儿可并发中枢神经系统损害,若未得到及时治疗,可引起循环衰竭、神经源性肺水肿,病情进展迅速,病死率高^[2-3]。近年来,该病发病率及危重病例数呈上升趋势,本院为成都市定点收治重型手足口病的医疗机构,2011 年 1 月至 12 月共收治重型手足口病患儿共 312 例,现对其临床治疗情况进行总结报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本科室 2011 年 1 月至 12 月住院的 312 例重型手足口病患儿的临床资料。所有病例均符合卫生部颁发的《手足口病诊疗指南(2010 年版)》^[4]手足口病的诊断,同时满足手足口病重型诊断标准,均不满足手足口病危重型诊断标准。本组 312 例,其中男 197 例(63%),女 115 例(37%),男女比为 1.7:1。年龄 3 个月至 6 岁,病程 1~9 d。

1.2 手足口病重型、危重型诊断标准 手足口病重型:手足口病患儿出现神经系统受累表现。如精神差、嗜睡、易惊、谵妄;头痛、呕吐;肢体抖动;肌阵挛、眼球震颤、共济失调、眼球运动障碍;无力或急性弛缓性麻痹;惊厥。体征可见脑膜刺激征,腱反射减弱或消失。手足口病危重型:手足口病患儿出现下列情况之一,(1)频繁抽搐、昏迷、脑疝;(2)呼吸困难、紫绀、血性泡沫痰、肺部罗音等;(3)休克等循环功能不全表现。

1.3 统计学处理 采用统计软件 SPSS19.0 进行统计分析。计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法,两两比较采用 Bonferroni 法;多个样本间的均数比较采用方差分析,两两比

较用 LSD 法;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗与转归 所有患儿均给予抗病毒药物、退热对症治疗;合并呼吸道感染且外周血中性粒细胞比例明显增高、CRP 增高提示合并细菌感染的患儿合理应用抗生素;出现心肌损害、肝功能异常的患儿给予护心、保肝药物;均给予控制颅内高压:20%甘露醇 5 mL/kg,每 6~8 小时一次,根据病情渐减量,共 3~7 d;糖皮质激素:地塞米松 0.3 mg/次,每 12 小时一次,根据病情渐减量,共 2~5 d;部分患儿使用静脉注射免疫球蛋白:总量 0.4~2 g/kg,共 1~3 d;部分患儿使用米力农 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 静脉缓推后予维持量 0.25~0.75 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 持续静脉滴入,共 1~3 d。住院时间为 4~13 d,平均 6.1 d,均痊愈出院。

2.2 不同剂量丙种球蛋白(IVIG)的疗效比较 本组病例共 84 例应用 IVIG,根据应用剂量的不同分为组 1、组 2,未应用的为组 3,见表 1。发现组 1、组 2、组 3 在神经系统表现消退时间、发热消退时间、出院时间方面比较,差异无统计学意义。因本组 312 例患儿神经系统表现绝大部分出现精神差(99.0%)、惊跳(95.8%),仅部分出现呕吐(38.5%)、肢体抖动(30.1%)、嗜睡(10.6%),少部分出现头痛(8.3%),较少出现惊厥(2.2%),所以把临床表现惊跳、精神差作为神经系统表现的分析因素。组 1、组 2、组 3 临床表现比较见表 2,发现组 1、组 2、组 3 在年龄、病程、发热、惊跳、呕吐、精神差、心率、血压方面,比较差异无统计学意义,在血糖、白细胞方面比较差异有统计学意义,但组 1 和组 2 之间比较差异无统计学意义,见表 2。

表 1 不同剂量 IVIG 治疗效果比较(±s)

组别	IVIG 总剂量(mg/kg)	惊跳消退时间(h)	精神差消退时间(h)	发热消退时间(h)	住院日数(d)
组 1(n=44)	400~800	28.32±8.03	14.80±5.00	17.59±6.38	6.50±1.79
组 2(n=40)	800~2 000	29.78±6.78	13.95±5.39	18.40±6.60	6.83±1.81
组 3(n=228)	0	28.49±6.71	13.89±6.26	18.10±6.04	6.26±1.95
P		0.5261	0.6518	0.8241	0.1961

表 2 各组临床表现比较

组别	年龄(岁)	病程(d)	发热 (n)	惊跳 (n)	呕吐 (n)	精神差 (n)	心率增快 (n)	血压增高超过 正常血压 20%(n)	血糖增高 ≥8.5 mmol/L(n)	白细胞增高 ≥15×10 ⁹ /L(n)
组 1(n=44)	2.11±0.49	2.50±0.93	44	43	20	43	39	15	29	15
组 2(n=40)	2.15±0.58	2.88±1.38	40	36	21	39	36	15	27	16
组 3(n=228)	2.18±0.63	2.78±1.22	222	220	79	227	183	76	16*#	12*#
P	0.769 3	0.288 7	0.503 8	0.151 2	0.059 6	0.177 5	0.172 2	0.876 5	<0.001	<0.001

*: P<0.01, 与组 1 比较, 差异有统计学意义; #: P<0.01, 与组 2 比较, 差异有统计学意义。

3 讨 论

手足口病出现神经系统受累表现即为重型手足口病^[4], 大多数为 EV71 感染, 表现为精神差、嗜睡、易惊、谵妄, 头痛、呕吐、肢体抖动, 肌阵挛、眼球震颤、共济失调、眼球运动障碍, 无力或急性弛缓性麻痹、惊厥, 体征可见脑膜刺激征、腱反射减弱或消失, 脑脊液可为无菌性脑炎表现。目前, 对手足口病无特效抗病毒药物和特效免疫球蛋白, 因此, 对重型手足口病的治疗应及时采取对症支持治疗为主的综合治疗。白科等^[5]认为颅内高压为重症手足口病临床表现及病情进展的根源及促进因素, 其治疗重点为降低颅内高压。甘露醇是目前临床上最常用的高渗透性利尿剂, 它能降低颅压, 通过高渗透性的脱水作用减少脑组织含水量, 从而达到减轻脑水肿、降低颅压的目的。肾上腺皮质激素可改善和调整血-脑屏障功能与降低血管通透性, 改善微循环, 有利于脑血管的自身调节, 对血管源性脑水肿疗效较好。一般认为地塞米松降颅内压作用较强^[6], 水钠潴留的不良反应较弱, 属本类药物的首选药。地塞米松能提高人体的应激能力, 稳定溶酶体膜使水和电解质向组织间渗透减少, 调节下丘脑功能, 减少醛固酮及抗利尿激素的分泌, 增加肾血流量和肾小球的滤过能力。李慧等^[7]认为, 地塞米松能通过降低脑组织毛细血管的通透性, 增加水通道蛋白 4 (AQP-4) 表达, 从而达到治疗血管源性脑水肿的目的。本组 312 例患儿均应用甘露醇、地塞米松以积极控制颅内压, 同时限制液体入量, 给予 60%~80% 生理需要量。

手足口病少数患儿病情进展迅速, 病死率高。死亡的主要原因是脑干脑炎和肺水肿^[8-10], 细胞因子和趋化因子造成脑干脑炎和全身炎症反应, 脑干脑炎导致血管舒缩功能失调, 交感神经兴奋, 血管收缩^[11], 外周血管阻力升高, 导致左心负荷过重, 收缩力减弱, 心功能下降。因此, 在重型手足口病的治疗过程中, 强心、控制血压也很重要。米力农具有选择性抑制磷酸二酯酶的作用, 为非儿茶酚胺类的正性肌力药, 具有强心、降压、利尿、抗炎作用; 加强心肌收缩力, 改善心室舒张功能, 扩张血管降低体循环和肺循环阻力, 使心脏的前、后负荷降低, 抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统的活性, 减轻心室重塑; 通过扩张肾脏入球小动脉增加肾小球滤过率及通过增强心功能以增加肾脏有效循环血量, 增强利尿作用, 也可通过抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性, 达到利尿作用; 抑制免疫细胞产生细胞因子, 抑制白介素等炎症因子, 具有抗炎反应的作用。因此, 有作者认为^[11], 重型手足口病患儿一旦出现血压增高, 应早期使用米力农。本组病例中有 132 例出现血压增高, 对其中 38 例高于正常血压 20% 以上的患儿使用米力农, 血压、心率下降满意。

IVIG 含有广谱抗病毒、细菌或其他病原体的 IgG 抗体; 另外, 免疫球蛋白的独特型和独特型抗体能形成复杂的免疫网络, 所以具有免疫替代和免疫调节的双重治疗作用; IVIG 可通过多个途径调节免疫应答, 封闭了巨噬细胞 Fc 受体, 抑制了炎症介质释放, 减轻炎症反应; 大剂量 IVIG 可提高血浆胶体渗透压, 降低颅内压; 能中和病毒, 增强中性粒细胞的趋化、吞噬和杀病原体功能; 促进髓鞘形成; IVIG 的应用也同时减少激素使用后免疫降低所带来的感染合并症^[12]。本组 312 例中有 84 例使用 IVIG, 分别给予不同剂量, 两组在神经系统表现消退时间、发热消退时间、出院时间方面比较差异无统计学意义, 提示较小剂量 IVIG 与较大剂量 IVIG 在重型手足口病的治疗中能达到相同的临床效果, 同时能减轻家长经济负担。84 例使用 IVIG 的患儿与 228 例未使用 IVIG 的患儿在血糖、血白细胞明显增高上差异有统计学意义, 提示本文使用 IVIG 的患儿可能较未使用 IVIG 的患儿病情更重, 亦提示大部分重型手足口病可不使用 IVIG。有研究认为^[13], 重症手足口病患儿中高血糖、WBC 升高与急性迟缓性瘫痪共同构成发生肺水肿的高危因素, 其中高血糖尤为突出, 也有研究认为, 高血糖、WBC 升高是自主神经功能失调的表现之一^[14]。杨凌等^[15]认为, 临床应用 IVIG 治疗手足口病并中枢神经系统感染的疗效尚缺乏大量样本随机和对照研究, 但研究表明细胞免疫参与了 EV71 感染相关性肺水肿的发病机制, 而 IVIG 对细胞因子的产生有调节作用, 因此, 虽然 2011 年中国卫生部手足口病临床专家组制定的《肠道病毒 71 型(EV71)感染重症病例临床救治专家共识(2011 年版)》^[16]指出: 手足口病第 2 期不建议常规使用 IVIG, 但作者认为在血糖、血白细胞明显增高时可酌情应用, 以避免循环障碍甚至神经源性肺水肿的发生, 推荐剂量为 1 g/kg, 分 1~2 次应用。重型手足口病重在早期诊断, 及时治疗, 本组病例治疗效果满意, 均痊愈出院, 平均住院时间为 6.1 d, 无 1 例转为危重型, 提示重型手足口病只要及时治疗则预后良好。

参考文献:

[1] 杨智宏, 朱启镛, 李秀珠, 等. 2002 年上海儿童手足口病病例中肠道病毒 71 型和柯萨奇病毒 A 组 16 型的调查[J]. 中华儿科杂志, 2005, 43(9): 648-652.

[2] Li JL, Li D, Wang YQ, et al. Clinical analysis on hand-foot-mouth disease with neurological symptoms: a report of 133 cases[J]. Chinese Pediatric Emergency Medicine, 2009, 16(2): 169-171.

[3] 张占卿. 手足口病[J]. 世界感染杂志, 2007, 7(4): 445-446. (下转第 2316 页)

· kg⁻¹ · d⁻¹, 视情况逐日增量^[1], 可加肉汤、蔬菜汁、果汁, 或自制匀浆, 一次 50~200 mL, 每次灌注结束用 20 mL 温盐水冲洗管腔后封管, 保持造瘘管清洁通畅。

2 结 果

全组 127 例按计划完成肠内营养支持。1 例患者术后第 9 天私自拔管未再置, 未出现腹膜炎等表现。1 例因吻合口瘘留管坚持肠内营养 4 个月治愈。25 例肠内营养早期出现恶心、腹胀、腹泻等肠道情况, 经及时调整温度、灌注速度后缓解。27 例出现管道口感染, 经局部换药后愈合。1 例术后 12 h 因呼吸衰竭死亡。治疗中及拔造瘘管后未出现腹膜炎及肠梗阻等表现。术后根据经口自然进食情况逐渐停止管饲, 10 d 后拔除造瘘管。

3 讨 论

3.1 空肠造瘘的必要性及安全性 食管癌术后禁食时间较长, 营养支持的好坏直接关系到手术成败, 营养不良对伤口及吻合口影响较大, 常引起愈合减慢甚至不愈合。食管癌术后营养支持途径包括肠外营养(PN)和肠内营养(EN), 两者首选肠内营养(EN)^[2]。PN 费用高, 营养效果不及 EN, 对心肺功能也有一定影响, 且有感染性、代谢性、穿刺置管等方面诸多并发症, 临床应用受到一定限制。随着临床营养支持研究的进展, 人们已逐渐认识到胃肠道仍是吸收营养物质的最好途径^[3]。EN 可改善肠黏膜屏障功能, 提供谷氨酰胺等肠黏膜细胞所需要的组织特需营养, 促进肠蠕动的恢复, 与 PN 相比, 价廉、简便、有效、合乎生理^[4]。相同热量和蛋白质的 EN 较 PN 可以更为有效地改善肠瘘患者的营养状况^[5]。早期 EN 可促进创口愈合, 能改善和维持消化道黏膜完整性, 减少消化道溃疡, 较之 PN 循环干扰少, 对技术设备要求低, 并发症少, 易处理, 且节省静脉营养费用。手术的同时行空肠造瘘是术后实施肠内营养治疗的理想途径^[6]。

3.2 不开腹空肠造瘘的优势 开腹手术时可直视下行空肠造瘘置管, 操作较方便, 但可能增加对患者创伤, 同时也使手术时间延长。不开腹途径食管或贲门手术实施肠内营养比较困难。临床上多采取术中经食管腔及胃腔、通过幽门置入十二指肠营养管的办法。但置管困难是一个很难解决的问题, 且术后患者易出现反流、不适或置管脱落等。为解决不开腹途径食管癌或贲门癌术后肠内营养问题, 本文探讨经膈肌行空肠造瘘, 多数患者已不用高糖电解质液及“三升袋”, 收到满意效果^[7]。该术

式适于经左胸入路, 与食管或贲门癌手术同步, 不需另行腹部切口, 耗时少且置管位置确切, 鼻咽部少置管有利于术后咳嗽排痰、防止肺部感染等并发症。与十二指肠营养管相比不易堵塞和脱落, 保留时间更长, 且不需特殊耗材, 尤其适合基层医院开展。

3.3 操作要领及注意事项 (1) 抓提空肠时应动作轻柔, 靠近屈氏韧带触摸, 手法轻柔而准确, 尽量一次到位, 以减少对肠壁的钝伤及激惹, 同时减少因机械摩擦所致胃周血管残端出血的概率。(2) 造瘘管向远端肠腔置入 12~15 cm, 肠曲不宜扭转, 更要避免造口于空肠远端或回肠, 收紧荷包线之前应证实造瘘管的通畅性。(3) 缝外荷包可选用抗拉性更强的中丝线, 尾线等长, 方便与造瘘管一并引出皮下缝扎, 妥善固定造瘘管, 防止脱管和发生肠瘘、腹膜炎等。(4) 营养液新鲜配制, 避免细菌污染, 最好 1℃~4℃低温保存, 使用时加热至 36℃, 尽量无菌操作以减少肠道感染的机会。(5) 术前营养不良, 预计术后切口可能愈合不佳、出现吻合口漏概率较大者最宜空肠造瘘。对于腹腔粘连重, 出血多, 耗时长, 病情不稳者, 不宜增加手术项目, 以尽快安全结束手术为妥。

参考文献:

- [1] 黎介寿. 克罗恩病的营养支持[J]. 肠外与肠内营养, 2008, 15(3): 129-130.
- [2] 李宁, 黎介寿. 外科营养近 20 年的进展和展望[J]. 中国实用外科杂志, 2002, 22(1): 6-8.
- [3] 汪建平, 詹文华. 胃肠外科手术学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 85-86.
- [4] 黎介寿. 肠内营养-外科营养支持的首选途径[J]. 肠外与肠内营养, 2003, 10(3): 129-130.
- [5] 王革非, 任建安, 姜军, 等. 肠瘘患者肠内营养需要量的临床研究[J]. 中国实用外科杂志, 2004, 24(5): 295-296.
- [6] 雷福明, 刘京山, 胡进才. 经空肠造瘘管实施肠内营养 78 例[J]. 中国医刊, 2003, 38(4): 37-38.
- [7] 冯文贵, 王林辉. 非开腹食管癌术后经膈肌空肠造瘘[J]. 中国现代医生, 2008, 46(20): 160-162.

(收稿日期: 2012-02-25 修回日期: 2012-03-19)

(上接第 2269 页)

- [4] 卫生部卫生厅. 卫生部办公厅关于印发《手足口病诊疗指南(2010 年版)》的通知. (2010-04-21). <http://baik.baidu.com/view/3531357.htm>
- [5] 白科, 刘成军, 林晓娟, 等. 268 例重症手足口病患儿临床分析[J]. 重庆医科大学学报, 2011, 36(4): 498-500.
- [6] 朱启镛, 黄立民, 杨思达, 等. 手足口病临床分期及对策[J]. 中国循证儿科杂志, 2009, 4(3): 241-248.
- [7] 李慧, 陈圣刚, 陈吉相. 地塞米松对大鼠脑水通道蛋白 4 表达的影响[J]. 中国危重病急救医学, 2007, 19(6): 369-370.
- [8] Wang SM, Liu CC. Enterovirus 71: epidemiology, pathogenesis and Management[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2009, 7(6): 735-742.
- [9] 李荣敏. 重症手足口病合并肺出血的临床分析[J]. 中国医药导报, 2010, 7(20): 147-148.
- [10] Millickap JG, Schiff D, Barton LL. Enterovirus 71: Emerging Central nervous system pathogen[J]. AAP Grand

Rounds, 2007, 17(6): 67-72.

- [11] 李刚, 盛凯. 米力农在重症手足口病中的应用探讨[J]. 中国医学创新, 2011, 8(7): 150-151.
- [12] 崔永忠. 静脉注射不同剂量丙种球蛋白治疗重症手足口病的疗效观察[J]. 中国实用医药, 2011, 6(25): 152-153.
- [13] Nolan MA, Craig ME, Lahra MM, et al. Survival after pulmonary edema due to enterovirus 71 encephalitis[J]. Neurology, 2003, 60(10): 1651-1656.
- [14] 王中林. 肠道病毒 71 感染的研究进展[J]. 国外医学: 儿科学分册, 2001, 28(6): 311-313.
- [15] 杨凌, 胡景伟, 周忠蜀. 肠道病毒 71 型感染与手足口病中枢神经系统损害[J]. 实用儿科临床杂志, 2008, 23(22): 1782-1785.
- [16] 卫生部手足口病临床专家组. 肠道病毒 71 型(EV71)感染重症病例临床救治专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2011, 49(5): 675-678.

(收稿日期: 2012-01-08 修回日期: 2012-05-22)